

Starting material

⑨ 日本国特許庁 (JP)

④ 特許出願公開

⑩ 公開特許公報 (A)

昭58-21679

⑥ Int. Cl.³
C 07 D 313/12

識別記号

庁内整理番号
7169-4C

④ 公開 昭和58年(1983)2月8日

発明の数 7
審査請求 未請求

(全 38 頁)

④ ジベンツ [b,e] オキセピン化合物

④ 特 願 昭56-119373

④ 出 願 昭56(1981)7月31日

④ 発 明 者 ジョシユア・ロカツチ
カナダ国ケベック・チヨムディ
ーラヴァル・カンタベリー・プ
レイス416

④ 発 明 者 エドワード・ジェー・クラゴ
・ジュニヤ
アメリカ合衆国19446ペンシル
ヴァニア・ランスデル・オー

④ 発 明 者

ク・テラス・ドライブ2211
クラレンス・エス・ルーニー
アメリカ合衆国19490ペンシル
ヴァニア・ウオーセスター・ヒ
ツコリー・ヒル・ドライブ2902
④ 出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・
インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニュージャージ
イ・ローウエイ・イースト・リ
ンカーン・アヴェニュー126

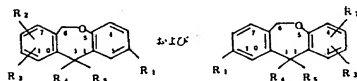
④ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外3名

明 細 書

1. 発明の名称 ジベンツ [b, e] オキセピ
ン化合物

2. 特許請求の範囲

1 構造式:



【式中R₁およびR₂は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものであり、R₃およびR₄が8および9位または2および3位の置換炭素原子に

ある場合、R₃およびR₄は一緒に結合してメチレンジオキシである。R₅は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。R₅は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。R₁およびR₂は一緒に結合して-Oおよび-CH-R₁からなる群から選択されたものである(式中R₁は水素およびアリールからなる群から選択されたものである)。R₁は5-テトラゾリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-3-ピロリジン-2, 5-ジオン-3-イルまたは-C(=O)-R₁からなる群から選択されたものである(式中R₁はR₃およびR₄と一緒に結合して-Oであり、R₁およびR₂が水素である場合R₁は5-テト

ラゾリル、カルボキシまたはカルボキサミドでないという条件でヒドロキシ、低級アルコキシ、N、N-ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである。]を有する6, 11-ジヒドロベンツ[b, e]オキセピンおよびその医薬的に使用し得る塩からなる群から選択された化合物。

- 2 R₁ が低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものであり、R₂ が水素であるおよびR₃ が水素でありR₄ が低級アルキルであるおよびR₅ およびR₆ が一緒に

結合してメチレンである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

- 3 R₁ がメチキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものでありR₂ が水素であるR₃ が水素でありR₄ がメチルである、R₅ およびR₆ が一緒に結合してメチレンである、R₇ およびR₈ が水素であるおよびR₉ が5-テトラゾリルおよびカルボキシからなる群から選択されたものである特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 4 R₁ が5-テトラゾリルである、R₂ が水素であるおよびR₃ がメチルである特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 5 R₁ が5-テトラゾリルであり、R₂ およびR₃ が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 6 R₁ が5-テトラゾリルである、R₂ がメチルチオであるおよびR₃ が水素である

特許請求の範囲第3項記載の化合物。

- 7 R₁ が5-テトラゾリルである、R₂ がメチルスルフィニルであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 8 R₁ が5-テトラゾリルである、R₂ がメチルスルホニルであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 9 R₁ が5-テトラゾリルである、R₂ がメチキシであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 10 R₁ が5-テトラゾリルである、R₂ がアミノであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 11 R₁ がカルボキシである、R₂ が水素であるおよびR₃ がメチルである特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 12 R₁ がカルボキシであり、R₂ およびR₃ が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第3項の化合物。

- 13 R₁ がカルボキシである、R₂ がメチルチオであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

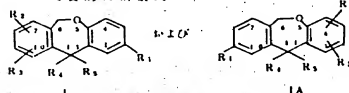
- 14 R₁ がカルボキシである、R₂ がメチルスルフィニルおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

- 15 R₁ がカルボキシである、R₂ がメチルスルホニルであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

- 16 R₁ がカルボキシである、R₂ がメチキシであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

- 17 R₁ がカルボキシである、R₂ がアミノであるおよびR₃ が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

- 18 実質的に構造式:



〔式中 R_1 、および R_2 は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 N -低級アルキルアミノ、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものであり、 R_3 および R_4 が8および9位または2および3位の隣接炭素原子にある場合、 R_3 および R_4 は一緒に結合してメチレンジオキシである。 R_5 は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。 R_6 は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。 R_7 および R_8 は一緒に結合して、 $=O$ および $=CH-R_7$ から

なる群から選択されたものである。〔式中 R_9 は水素およびアリールからなる群から選択されたものである〕。 R_{10} は5-テトラゾリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-4'-ピロリル-2, 5-ジオン-3-イルまたは $-C(=O)-R_{10}$ からなる群から選択されたものである〔式中 R_{10} はヒドロキシ、低級アルコキシ、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、 N -低級アルキルアミノ、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである。〕を有する6, 11-ジヒドロジベンツ〔b, e〕オキセピンおよびその医薬的に使用し得る塩からなる群から選択された治

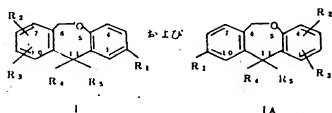
療的に有効な量の化合物を含有する医薬的に使用し得る担体からなる咽息の治療および制癌のための医薬組成物。

19 R_1 が低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものであり、 R_2 が水素である、および R_3 が水素であり、 R_4 が低級アルキルであるおよび R_5 および R_6 が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第18項記載の化合物。

20 R_1 がメチル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものであり、 R_2 が水素である、 R_3 が水素であり、 R_4 がメチルである、 R_5 および R_6 が一緒に結合してメチレンである、 R_7 および R_8 が水素であるおよび R_9 が5-テトラゾリルおよびカルボキシからなる群から選択されたものである特許請求の範囲第19項記載

の化合物。

21 構造式：



〔式中 R_1 および R_2 は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 N -低級アルキルアミノ、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、およびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものであり、 R_3 および R_4 が8および9位または2および3位の隣接炭素原子にある場合、 R_3 および R_4 は一緒に結合してメチレンジオキシである。 R_5 は水素、ヒ

ドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。R₁は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。R₂およびR₃は一緒に結合して-Oおよび-CH-R₄からなる群から選択されたものである(式中R₄は水素およびアリールからなる群から選択されたものである)。R₅は5-テトラゾリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-1, 3, 5-ピロリル-2, 5-ジオン-3-イルまたは-O-R₆からなる群から選択されたものである(式中R₆はヒドロキシ、低級アルコキシ、N、N-ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ低級

群から選択されたものであり、R₆が水素である、R₆が水素でありR₆がメチルである、R₆およびR₇が一緒に結合してメチレンである、R₈およびR₉が水素であるおよびR₉が5-テトラゾリルおよびカルボキシからなる群から選択されたものである特許請求の範囲第2項記載の方法。

24 (a) R₂、R₃-O-トルイル酸を塩化チオニルで処理して対応する酸クロライドを生成し、

(b) 段階(a)の酸クロライドを低級アルカノールで処理して対応する低級アルキルエステルを生成し、

(c) 段階(b)のエステルをN-プロモサクシニミドで処理して対応する低級アルキルO-プロモ-トルエートを生成し、

(d) 段階(c)の低級アルキルO-プロモ-トルエートをp-プロモフェノールで処理して対応する低級アルキルO-(p-プロモフェノキシメチル)ベンゾエートを生成し、

アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである)。]を有する6, 11-ジヒドロジベンツ〔b. e.〕オキセピンおよびその医薬的に使用し得る塩からなる群から選択された化合物の治療的に有効な量を治療を必要とするヒトおよび温血動物に投与することを特徴とする喘息の治療および制御方法。

22 R₁が低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびアミノであり、R₂が水素であるおよびR₃が水素でありR₄が低級アルキルであるおよびR₅およびR₆が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第21項記載の方法。

23 R₁がメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルからなる

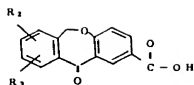
を生成し、

(e) 段階(d)のベンゾエートを加水分解して対応する(p-プロモフェノキシメチル)安息香酸を生成し、

(f) 段階(e)の安息香酸を三フツ化ホウ素-エーテル複合体の存在下トリフルオロ酢酸無水物で塩化して対応する2-プロモ-6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンツ〔b. e.〕オキセピンを生成し、

(g) 段階(f)の2-プロモ-オキセピンをシアニ化第一剤で処理して対応する2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンツ〔b. e.〕オキセピンを生成し、そして

(h) 水性塩酸および水酢酸の混合液中段階(g)の2-シアノ化合物を濃縮して式Ⅰの対応するR₂、R₃-置換6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンツ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボン酸を生成することを特徴とする式Ⅰ



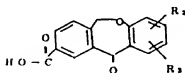
(式中 R_1 および R_2 は同一または異なり水素、ハロゲン、ニトロ、~~低級アルキル~~、アミノ、 N -低級アルキルアミノ、 N, N -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものである。)を有する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンからなる群から選択された化合物の製造方法。

25 (a) オートルイル酸を炭素の存在下臭

ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンを生成し、

(e) 段階(i)の9-プロモ-オキセピンをシアニ化第一銅で処理して対応する9-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンを生成し、そして

(h) 段階(a)の9-シアノ化合物を水性塩酸および水酢酸の存在下で濃縮して対応する式IIAの R_1, R_2 -置換6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸を生成することと特徴とする式：



IIA

特開58-21679(5)

素で処理して5-プロモ-オートルイル酸を生成し、

(b) 段階(a)のプロモ酸を強酸の存在下、対応するアルキルエステルを生成し、

(c) 段階(b)のエステルをベンゾイルパーオキサイドの存在下 N -プロモサクシニミドで処理して対応する低級アルキル α , 5-ジプロモ-オートルエートを生成し、

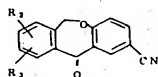
(d) 段階(c)のジプロモエステルを炭酸カリウムの存在下 R_1, R_2 -置換フェノールで処理して対応する低級アルキル5-プロモ- α -(R_2, R_2 -置換フェノキシ)-オートルエートを生成し、

(e) 段階(d)のエステルを加水分解して対応する5-プロモ- α -(R_2, R_2 -置換フェノキシ)トルイル酸を生成し、

(f) 段階(e)のトルイル酸をトリフルオロ酢酸無水物および三フッ化ホウ素-エチルエーテル複合体の存在下で濃化して対応する R_1, R_2 -置換9-プロモ-6, 11-

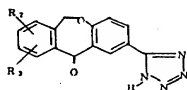
(式中 R_1 および R_2 は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 N -低級アルキルアミノ、 N, N -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものである。)を有する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンからなる群から選択された化合物の製造方法。

26 式：



(式中 R_1 および R_2 は下記で定義した通りである。)を有する2-シアノ-6, 11-

ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンをアジドナトリウムおよび塩化アンモニウムの混合物で処理することを特徴とする式：



(式中R₂およびR₃は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものである。)を有する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンからなる群から

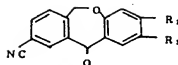
(式中R₂およびR₃は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものである。)を有する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンからなる群から選択された化合物の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

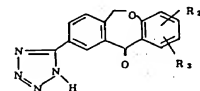
本発明はジベンツオキセピンのような有機化学の分野で分類できる物質の新規なそして有用な組成物に関するものである。さらに詳細には本発明は6, 11-ジヒドロジベンツ〔b. e.〕オキセピンの新規な群、かかる化合物の製造方法および用途のようなアレグロ性用途の治療および制御にこれらのおよび

選択された化合物の製造方法。

2. 式：

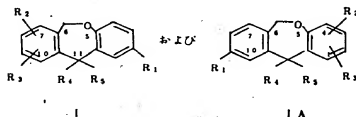


(式中R₂およびR₃は下記で定義した通りである。)を有する9-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンをアジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムの混合物で処理することを特徴とする式：



関連化合物を使用する方法に関するものである。

それ故態様を取扱う方法において、本発明は構造式：



(式中R₂およびR₃は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものであり、R₂およびR₃が8および9位または2および3位の隣接炭素原子にある場合、R₂およ

び R_3 は一緒に結合してメチレンジオキシである。 R_4 は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。 R_5 は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。 R_6 および R_7 は一緒に結合して $=O$ および $=CH-R_8$ からなる群から選択されたものである（式中 R_8 は水素およびアリールからなる群から選択されたものである）。 R_1 は5-テトラゾリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-4 π -ピロリン-2, 5-ジオン-3-イルまたは $-C(=O)-R_9$ からなる群から選択されたものである（式中 R_9 はヒドロキシ、低級アルコキシ、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、 N -低級アル

キルアミノ、 N 、 N -ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである。)]を有することによって特徴付けられる異性体6, 11-ジヒドロシベンツ〔b, e〕オキセピシおよびその変換的に使用し得る塩の治療の有効な量を必須の活性成分として含有する単位使用形態の医薬組成物を宿主に投与することからなる治療を必要とする宿主の喘息のようなアレ르기性症状の治療および制御方法という概念にあるように記載することができる。

物質懸液の組成物では本発明は R_6 および R_7 が一緒に結合して $=O$ であり、 R_2 および R_3 が水素である場合、 R_1 が5-テトラゾリル、カルボキシまたはカルボキサミドでないという条件で R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 が本明細書中で定義した通りである

構造式IおよびIAを有することによって特徴付けられる異性体6, 11-ジヒドロシベンツ〔b, e〕オキセピシの概念にあるように記載することができる。 R_1 が5-テトラゾリル、カルボキシまたはカルボキサミドであり、 R_6 および R_7 が一緒に結合して $=O$ でありおよび R_2 および R_3 が水素である化合物は抗炎症剤のように先行技術で知られている（J. Med. Chem. 第21巻、第7, 第633-639頁、1978年参照）。かかる化合物は本発明の物質懸液の組成物の要素ではない。

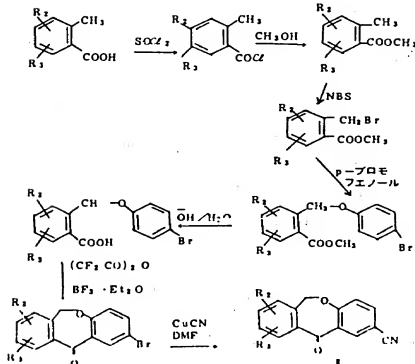
本明細書中に使用される用語ハロゲンは塩素、臭素、ヨウ素およびアツ素を包含する。用語低級アルキルおよび低級アルコキシは使用される時は必ずして特にことわらない限り、アルキルまたはアルコキシ部分具体例としてメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、エトキシ、プロポキシおよびイソブトキシなど1-4個の炭素原子を有する直鎖および

分枝鎖アルキルおよびアルコキシ基を包含する。用語低級アルカノイルは具体例としてホルミル、アセチル、プロパノイルおよびブチリルを包含する1-4個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルカノイル基を包含する。用語アリールは具体例としてオルト-、メタ-およびパラ-低級アルキルフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-ハロフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-ヒドロキシフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-低級アルコキシフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-低級アルカノイルフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-ニトロフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-低級アルキルチオフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-トリフルオロメチルフェニルなどのようなフェニルおよび置換フェニルを包含することを意味する。

本発明は上記式IおよびIAのオキセピシがPGF $_{2n}$ 、PGG $_{2n}$ 、PGH $_{2n}$ およびTXA $_{2n}$

のような収縮性のプロスタグランジンの作用に著しく抵抗するという出願人の発見に基づくものである。プロスタグランジン拮抗物質および生合成阻害剤として作用する本発明のオキセピンの使用はプロスタグランジンおよびプロスタグランジン生合成中間体の過度な収縮作用が生じるアレルギー性喘息のようなアレルギー性症状の悪化において治療するために新しい処理方法を提供する。例えば $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 PGG_2 、 TXA_2 * および PGH_2 は気管支筋の機能のある収縮剤であり、そしてヒトの喘息患者が $\text{PGF}_{2\alpha}$ の気管支収縮作用に特に感受性があることはよく知られている。収縮性プロスタグランジンの収縮作用に対する本発明のオキセピンの拮抗作用は標準的薬理技術を用いて試験管内でおよび生体内で確認されている。それ故本発明のオキセピンはヒトおよび血哺乳動物の喘息のようなアレルギー性症状の治療および制御するための医薬処方物における必須活性成分として服用可能に製造される。

このように 2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキンジペンツ〔b. e.〕オキセピン(Ⅰ)を次の一般反応図式に従って製造することができる。

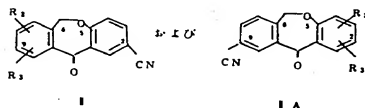


特開58- 21679 (B)

位形態に使用することが考えられる。

* TXA_2 はトロムボキサン- A_2 として通常使用される略語である。

本発明の新規な 6, 11-ジヒドロ-11-オキンジペンツ〔b. e.〕オキセピンは次の構造式：

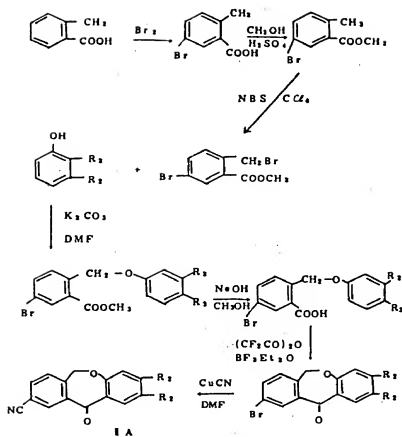


(式中 R_1 および R_2 は前に定義した通りである。)を有する 2- (または 9) -シアノ中間体から製造される。これらの 2- (または 9) -シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキンジペンツ〔b. e.〕オキセピン中間体は市販で入手し得るまたは化学文献にすでに十分に記載されている通常の技術によつて製造することができる公知の出発物質から容

易に製造される。式中 R_1 および R_2 は前に定義した通りであり、適当に置換された R_1 および/または R_2 のオ-イルイル酸を塩化チオニルで処理して対応する酸クロライドを得、次にメタノール (またはあらゆる所望の低級アルコール) で処理して対応するメチル (または低級アルキル) エステルを得ることによる。次いでエステルの N-ブプロモサクシニミドで遊離して対応するメチル (または低級アルキル) α -ブプロモ-オ-トルエートを生成し、p-ブプロモフェノールと反応して対応するメチル (または低級アルキル) -O- (p-ブプロモフェノキシメチル) ベンゼ-エ-トを得る。この化合物の加水分解は対応する p-ブプロモフェノキシメチル) 安息香酸を生成する。ア-フ化ホウ素-エ-テル複合体の存在下、酸をトリフルオロ酢酸無水物での酸化は対応する 2-ブプロモ-6, 11-ジヒドロ-11-オキンジペンツ〔b. e.〕オキセピンを生産する。シアノ基は N, N-ジメチルホルム

アミド中濃度下、2-ブロモ化合物をシアン化第一銅で処理することによって導入され、式Iの所望のR₁およびR₂は、置換2-シアノ-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b.〕オキセピンを生成する。

9-シアノ-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b.〕オキセピン(IIA)を次の一般反応式に従って製造することができる。

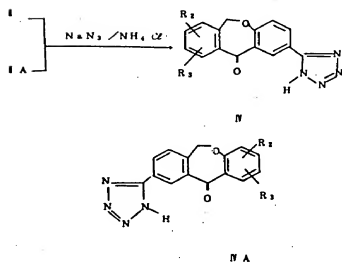
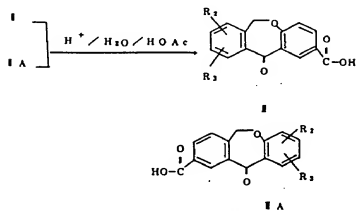


式中R₁およびR₂は前に定義した通りであり、オートルイル酸を炭素の存在下臭素と反応させて5-ブロモ-オートルイル酸を得ることによる。反応混合物から得た生成物は5-ブロモ異性体がいくらか存在することができ、所望ならば純粋な5-ブロモ異性体を通常の技術によつて分離することができ、次の段階のための出発物質として純粋な形態で使用する。しかしながら分離は不要であり、反応混合物から得られた生成物は通常さらに精製せずに次の段階で使用する。2-ブロモ酸を次に炭酸のような強酸の存在下メタノール(またはあらゆる所望の低級アルカノール)で処理してメチル(または低級アルキル)エステルを生成し、次に濃度下、ベンゾイルパーオキシドの存在下でN-ブロモサクシニミドで処理してメチル(または低級アルキル)α,5-ジブロモ-オートルイル酸を生成する。ジブロモエス

ルを次にジメチルホルムアミドおよび炭酸カリウムの存在下で適当に置換したR₁および/またはR₂フェノールと反応させ、対応するメチル(または低級アルキル)5-ブロモ-α-(R₁および/またはR₂置換フェノキシ)-オートルイル酸を得る。メタノールおよび水酸化ナトリウムでのエステルの加水分解は酸性化の副産物を生成し、その時トリフルオロ酢酸無水物および三フッ化ホウ素-エチルエーテル複合体の存在下で濃化して対応する9-ブロモ-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b.〕オキセピンを生成する。シアノ基をジメチルホルムアミドの存在下シアン化第一銅で9-ブロモ化合物を処理することによつて前に記載したように導入し、式I Aの所望のR₁および/またはR₂置換9-シアノ-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b.〕オキセピンを得る。

2-(または9)位の置換基がカルボキ

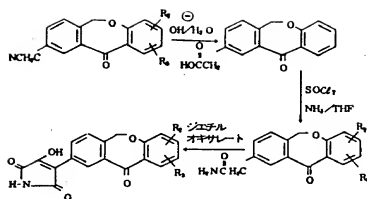
である本発明の新規な6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e〕オキセピンは水性塩酸および水酢酸の混合液中式ⅠまたはⅠAの2-(または9)-シアノ中間体を濃炭素することによつて製造する。反応は通常完結に18~160時間を必要とし、式ⅡまたはⅠAの所望の6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e〕オキセピン-2-(または9)-カルボン酸を産出時反応混合液から回収する。



2-(または9)位の置換基が3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イルである本発明のそれらの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e〕オキセピンはラネ-ニッケル合金の存在下、本液中式ⅠまたはⅠAの2-(または9)-シアノ中間体を濃炭素することによつて製造し、対応

2-(または9)位の置換基が5-テトラゾリルである本発明の新規な6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e〕オキセピンもまた式ⅠまたはⅠAの2-(または9)-シアノ中間体から製造する。ニトリルをジメチルホルムアミドのような適当な有機溶媒中アジトナトリウムおよび塩化アンモニウムの混合液中で加熱する。過剰反応は濃炭で行ない、通常完結に4~30時間を必要とする。過剰の水または過剰の炭酸ナトリウムで希釈し、エチルアセテートで抽出した後、水相を酸性化し、式ⅡまたはⅠAの所望の2-(または9)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e〕オキセピンを得る。

する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e〕オキセピン-2-(または9)-カルボキサルデヒドを得る。アルデヒド生成物を次にアンモニアで酸化したアルコール性溶媒中および塩化アンモニウムおよび水酸化アンモニウムの存在下シアニ化ナトリウムで処理して対応する2-(または9)-(2-アミノアセトニトリル)に転化する。反応は通常室温で行なわれ、完結に8~16時間を必要とする。そのように製造したアミノアセトニトリルを濃塩酸で室温において20~45分間処理して対応する2-(または9)-(2-アミノアセトアミド)を得、次βジメチルホルムアミド中、塩化イオウで処理して式ⅡおよびⅠAの所望の2-(または9)-(3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e〕オキセピンを得る。この反応順序は次の図式に具体的に示し、最終生成物の3-ヒドロキシ-1, 2,

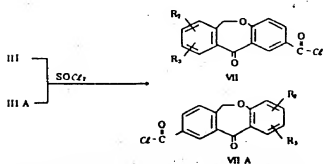


式中、 R_1 および R_2 は前に定義した通りであり、6-メチルフタリドを適当に置換された R_1 および/または R_2 、置換ナトリウムフェノレートで190〜230℃の温度において0.5〜3時間処理することによって、対応する2-フェノキシメチル-5-メチル安息香酸を得、次に塩化チオニルで処理し、塩化アンモニウムの存在下で還元して、対応する9-メチル-6,11-ジヒドロ-11-オキシベンゾ[b, c]オキセピンを生成

する。次いで9-メチル誘導体を臭素化し、そのように製造したプロモメチル化合物をシアン化ナトリウムで処理して対応する9-シアノメチル誘導体を生成する。この中間体を次に対応する9-酢酸誘導体に加水分解し、塩化チオニルで次にアンモニアによって処理して既に記載した技術によって対応する9-アセトアミド誘導体を生成する。次いでアセトアミドをカリウム-ブトキシの存在下、ジメチルホルムアミド中ジエチルオキサレートで処理して式ⅤAの所望の9-(4-ヒドロキシ- Δ^2 -ピロリン-2,5-ジオン-3-イル)-6,11-ジヒドロ-11-オキシベンゾ[b, c]オキセピンを生成する。

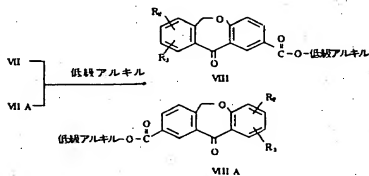
上記で述べたようなそれらの治療特性の他に、本発明の2-(または9)-カルボン酸誘導体は式IおよびⅠAの他の R_1 、置換6,11-ジヒドロ-11-オキシベンゾ[b, c]オキセピンの製造において価値のある中

間体として働く。このようにカルボン酸をチオニルハライド、好ましくは塩化チオニルで処理することによって式(IIIまたはⅢA)の2-(または9)-カルボン酸に対応する酸ハライド、好ましくは酸クロライドに容易に転化することができる。生成した2-(または9)-ハロカルボニル-6,11-ジヒドロ-11-オキシベンゾ[b, c]オキセピン(即ち、式ⅦまたはⅦAの2-(または9)-クロロカルボニル化合物)を次に種々のよく知られている試薬で処理して、所望のエステルおよびアミド誘導体を生成することができる

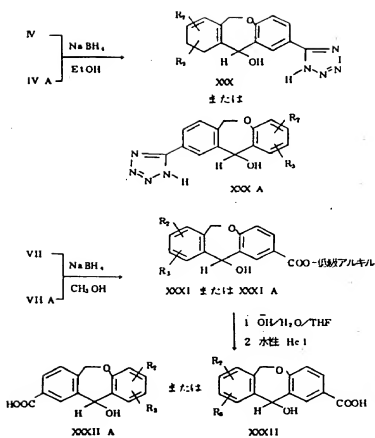


従って具体的には式ⅦおよびⅦAのクロロカルボニル化合物を

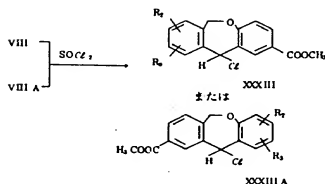
(a) 具体例としてメタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノールおよび2-ブタノールのような低級アルカノールで処理して対応する低級アルキルエステル、ⅦおよびⅦAを生成することができる。



(b) アンモニアで処理して対応するカルボキサミド、Ⅶ および ⅦA を生成することができる。



ルを除去した後、生成物（式 XXXII または XXXII A）を得る。



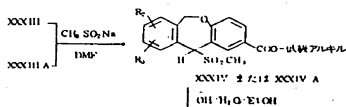
式 I および 1A の 1,1'-低級アルキルチオ化合物（R₁、R₂ および R₃ は前に定義した通りである）はナトリウム塩のようなメタンスルフィン酸アルカリ金属塩でジメチルホルムアミド中に溶解する 1,1'-クロロ中間体を処理することによって製造することができる。約 1 日 2 滴の塩を使用し、反応は室温で行われる。通常約 3～6 時間を反応を完結するために必要とする。水で希釈した後、生成物

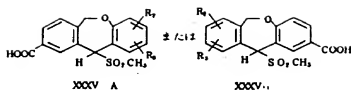
上記に記載したように逆流下塩化チオニルで処理した際製造された式 I および 1A の 1,1'-ジヒドロキシ化合物（R₁、R₂ および R₃ は前に定義した通りである）は対応する 1,1'-クロロ化合物に容易に転化され、本発明の他の 1,1'-置換化合物の製造に対する中間体として働く。1,1'-クロロ中間体は分離することができ、次の転化に対する出発物質としてそれ自身使用することができる。しかしながら、所望ならば 1,1'-クロロ中間体をその位置のまま生成することができ、分離せずに次の反応に使用することができる。

従つて具体的には式 III または III A の 2-（または 9-）カルボン酸、好適には式 VIII または VIII A の低級アルキルエステルの形態で、塩化チオニルで還流して対応する 6,11'-ジヒドロ-1,1'-クロロジベンツ〔b,e〕オキセピン-2-（または 9-）低級アルキルカルボキシレートを生産することができる。反応は通常 5～20 分で完結し、塩化チオニ

ルを過剰によって回収し、通常の再結晶によって精製する。

従つて具体的には式 XXXIII または XXXIII A の 6,11'-ジヒドロ-1,1'-クロロジベンツ〔b,e〕オキセピン-2-（または 9-）低級アルキルカルボキシレートをジメチルホルムアミド中メタンスルフィン酸ナトリウム塩で処理して対応する 6,11'-ジヒドロ-1,1'-メチルスルホニルジベンツ〔b,e〕オキセピン-2-（または 9-）低級アルキルカルボキシレート（式 XXXIV または XXXIV A）を得ることができ、通常の技術によって加水分解して式 XXXV または XXXV A の過酸を得ることができる。

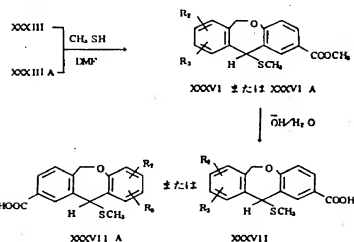




式 I および 1A の 1,1-低級アルキルチオ化合物 (R_1, R_2, R_3 は前に定義した通りである) の製造を低級アルキルチオールでジメチルホルムアミド中に対応する 1,1-クロロ中間体を処理することによって達成する。反応は適例室温で進行し、通常完結に 1~3 時間が必要とする。生成物をエーテルに抽出、塩基で洗浄、乾燥および蒸発乾燥によって回収する。

従つて具体的には式 XXXIII または XXXIIIA の 6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンツ (b, e) オキセピン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを経験ジメチルホルムアミド溶液中メタンチオールで室温において処理して式 XXXVI または XXXVIA の対

応する 6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンツ (b, e) オキセピン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを得ることができる。通例の加水分解によってエステルを式 XXXVII または XXXVIIA の遊離酸に転化することができる。

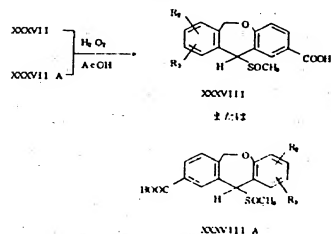


1,1-アリールチオ誘導体を所望する場合、前述の反応において使用した低級アルキルチ

オールをアリールチオールに置き換えるだけが必要とする。従つて具体的には上記で使った低級アルキルチオールを具体的にはオルト-, メタ-またはパラ-低級アルキル-, ハロ-, ヒドロキシ-, 低級アルキルチオまたはトリフルオロメチルフェニルチオールのようなフェニルチオールまたは置換フェニルチオールに置き換えることによって対応する 1,1-フェニルチオ 1,1-置換フェニルチオ化合物を得る。

上記で記載した 1,1-低級アルキルチオ化合物の酸化は式 I または 1A の対応する 1,1-低級アルキルスルフィニル誘導体 (R_1 および R_2 は上記で記載した通りである) を生じる。1,1-低級アルキルチオ化合物は酢酸のような酸性酢酸の存在下過酸化水素または具体例として m-クロロ過安息香酸などを包含するパーオキシジベンツのような有機パーオキサイドで酸化することができる。還元剤に対する酸化剤の 1:1 モル比は所望の低級アルキ

ルスルフィニル化合物を製造する。具体的には酢酸溶液中式 XXXVII および XXXVIIA の 6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンツ (b, e) オキセピン-2-(または 9) カルボン酸を 3.0% 過酸化水素で処理して式 XXXVIII および XXXVIII A の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルフィニルジベンツ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸を得ることができる。

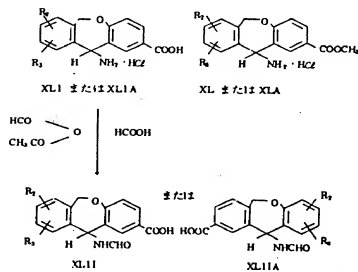
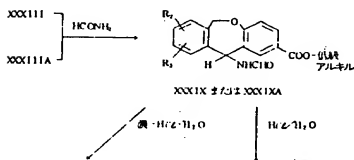


同様な方法で式 I および 1A の 1-クロロ中間体 (R_1 , R_2 および R_3 は前に定義した通りである) をメタンチオールカリウム塩 (カリウム *tert*-ブトキシaid およびメタンチオールからその位置で生成される) で、カリウム *tert*-ブトキシaid の存在下、具体例としてメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールなどのような低級アルコールでおよびイミダゾールで処理して各々式 I および 1A の対応する 1-未置換 (R_1 および R_2 は水である)、1-1-低級アルコキシおよび 1-1-イミダゾリ化合物を生成することができる。

式 I および 1A の 1-クロロ中間体 (R_1 , R_2 および R_3 は前に定義した通りである) もまたホルムアミドで処理して対応する 1-ホルムアミド化合物を得ることができ、次に通常の加水分解に委ねて対応する 1-アミノ化合物を得ることができる。従って具体的に式 XXXIII または XXXIII A の 6, 11-

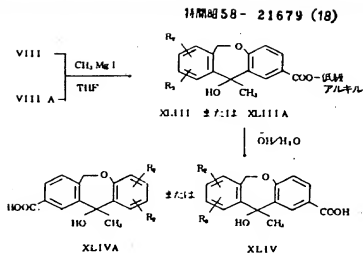
ジヒドロ-11-クロロジベンツ [b, c] オキシセビン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートとホルムアミドと 100~120℃で2~4時間加熱し、冷却し、水で希釈し、 H_2O として式 XXXIX および XXXIX A の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンツ [b, c] オキシセビン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを得ることができる。所望されたこれらの化合物の酸加水分解は 1-アミノ化合物を生成する。加水分解が緩やかな条件下で実施される場合 (5~15℃程度のそのような希薄酸および 35~50℃のような中濃度) 1、加水分解は式 XL および XLA の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-アミノジベンツ [b, c] オキシセビン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートで生成する 1-ホルムアミド基で起こる。さらに厳しい条件下では (濃酸のような濃縮酸および 80~100℃のようなさらに上昇した温度) 1、

加水分解は式 XLI および XLA の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-アミノジベンツ [b, c] オキシセビン-2-(または 9) カルボン酸の形で生成するホルムアミド基およびエステル基の両方が起こる。遊離アミノ酸のホルムアミド基の再生は希酸の存在下遊離アミノ酸を半酸-酢酸無水物で処理することによって容易に達成し、式 XLII または XLII A の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミド [b, c] オキシセビン-2-(または 9) カルボン酸の形で生成する。



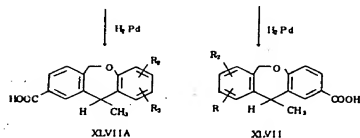
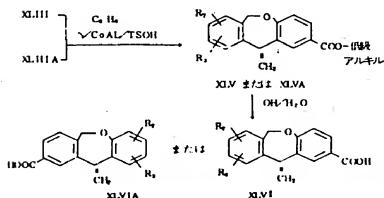
式 I および 1A の 1-ヒドロキシ-1-低級アルキル化合物 (R_1 , R_2 および R_3 は前に定義した通りである) は対応する 2-(または 9)-カルボン酸、好ましくは低級アルキルエステルで、例えばメチルマグネシウムヨード、エチルマグネシウムヨード、イソプロピルマグネシウムヨード

イド、プロピルマグネシウムヨード、*n*-ブチルマグネシウムプロマイドなどのような適当なグリニヤール試薬で処理し、生成低級アルキルカルボキシレートを加水分解することによって製造して遊離酸を生成することができる。従つて具体的には式 VIII または VIII A の 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートをメチルマグネシウムヨードで処理して式 XLIII または XLIII A の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシ-11-低級アルキルジベンツ〔b, e〕オキセピン-2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートを生成し、次に式 XLIV または XLIV A の対応する 2- (または 9) -カルボン酸を生成することができる。



上記で製造したような 11-ヒドロキシ-11-低級アルキル-2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートを *p*-トルエンスルホン酸の存在下ベンゼンと加熱して式 I または Ia の対応する 11-アルキリデン-2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートを生成し、加水分解の際、対応する遊離酸を生成することができる。遊離酸の還元は対応する 11-メチル化合物を生成する。従つ

て具体的には式 XLIII または XLIII A の 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシ-11-メチルジベンツ〔b, e〕オキセピン-2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートを *p*-トルエンスルホン酸の存在下ベンゼンと加熱して式 XLV または XLV A の対応する 11-メチレン誘導体を生成することができ、加水分解して式 XLVI または XLVI A の遊離酸を生成することができ、次に触媒作用で還元して式 XLVII および XLVII A の対応する 11-メチル誘導体を生成することができる。



式 I および Ia の他の 11-低級アルキリデン化合物 (R_1, R_2 および R_3 は前記で定義した通りである) を *tert*-ブチルリチウムの存在下、低級アルキルトリフェニルホスホニウムプロマイドで式 II または II A の対応する 2- (または 9) -シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンを処理することによって製造することができる。次に 2- (または 9) -シアノ基を上記に記載した方法によって 2- (または 9) -カルボン酸、2- (または 9) -テトラゾールまたは他の内質の R_3 基に転化することができる。低級アルキルトリフェニルホスホ

ニウムプロマイドを塩置換低級アルキルフェニルトリアニルホスホニウムプロマイドに置き換えて対応する1-フェニル低級アルキリデンまたは1-塩置換フェニル低級アルキリデン化合物の形を生成する。

上記に特に言及した通り、本発明の新規なオキセピンの医薬的に使用し得る塩もまた本発明の範囲内に包含される。用語、医薬的に使用し得る塩は医薬的に使用し得る無毒性塩から誘導される塩および塩基、例えばアンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、マグネシウムおよびカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、ジメチルアミンおよびトリエタノールアミンのようなモノ、ジおよびトリ低級アルキルまたは低級アルカノイルアミンから誘導されるアミン塩のような有機塩基の塩、ピペリジン、1-メチルピペリジン、ピペラジンおよびモルフォリンのような複素環式アミンから誘導される塩、および塩酸、

硫酸、酒石酸およびプロピオン酸のような医薬的に使用し得る酸から誘導される塩などを包含することを意味する。

式IおよびIaのオキセピンはPGF_{1α}またはプロスタグランジン生成中間体のような過度の望ましくない収縮作用が一因であるヒトまたは動物の疾病症状の治療および予防に有用である。特に喘息のようなアレルギー性症状の治療および制御に価値がある。

式IおよびIaの化合物の予防または治療投与量の大きさは勿論治療される症状の性質および重さおよび式IおよびIaの特定化合物および投与経路で変化する。一般に1日当りの投与量範囲は体重当たり0.2~100mgの範囲内にある。

本発明の医薬組成物は活性成分として式IおよびIaの化合物からなり、医薬的に使用し得る担体および適宜他の治療成分を含有することもできる。組成物はあらゆる投与される場合において最も適当な経路は治療される症

状の性質および重さにそして活性成分の性質に依存するけれども経口的、直腸、眼、鼻、鼻、皮膚、所患または非経口的（皮下、筋肉内および静脈内を包含する）投与に対して適当な組成物を包含する。それらは適当単位使用形態で存在することができ、医薬技術においてよく知られているあらゆる方法によつて調製することができる。

静脈内投与用組成物を使用する用途に対して、適当な1日当りの使用量範囲は体重1kg当り式IおよびIaの化合物0.2~25mg（好ましくは2~15mg）であり、経口投与を使用する場合には適当な1日当りの使用量範囲は体重1kg当り式IおよびIaの化合物約1~60mg、好ましくは10~40mg/kgである。

喘息治療の場合に経口投与および吸入に適用な本発明の医薬組成物は各々活性成分の予め定量した量を含有するカプセル剤、カプセル剤または錠剤、散剤または顆粒剤、または水性懸液または非水性懸液中の系または

懸濁液剤、水中油型乳剤または油中水型懸液乳剤のような個々別々の単位として存在することができる。かかる組成物は医師のあらゆる方法によつて調製することができるがすべての方法は1種またはそれ以上の必要な成分を構成する担体と活性成分を併用する段階を包含する。一般に組成物は活性成分を懸液担体または微細固体担体またはその両方と均質にそして密に混和することによつて、次に必要ならば生成物を所望の形にすることによつて調製する。具体的には錠剤は適宜1種またはそれ以上の補助成分で充填または成型することによつて製造することができる。圧縮錠剤は結合剤、潤滑剤、不溶性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤または分散剤と適宜混合した散剤または顆粒剤のような自由流動性形態の活性成分を適当な機械で充填することによつて製造することができる。成型錠剤は不溶性希釈剤で包まれた熱不安定化合物の混合物の適当な機械で成型することによつて製造することがで

きる。望ましくは殺菌剤は活性成分 50～500 ppm を含有し、各カシエー剤またはカプセル剤は活性成分 50～500 ppm を含有する。本発明を実施するために出願人によって企図された最良の方法は次の作業実施例で具体的に説明する。しかしながら感付された特許請求の範囲で述べたようにそれに限定されるものではない。

50%の油分状体の水酸化ナトリウム
1.512 g (0.315モル)をヘキサンで油
がなくなつて洗浄し、250 ccのN,N-
ジメチルホルムアミド中に懸濁させる。5.45
g (0.315モル)のp-ブロモフェニール
を水素を発生させるが少しずつ添加する。
ガスの発生がおさまつた後、メチル α-ブ
ロモ-ο-トルエート6.8 g (0.3モル)の
N,N-ジメチルホルムアミド50 cc 溶液
を迅速な落下速度で添加する。混合物を4.5
分間攪拌し、3 Lの冷水中に注入する。固体
を過濾し、より分離し、水洗乾燥を行い90 g
の粗製-ο-(p-ブロモフェニルエーテル、メチル)
安息香酸メチルエステルを得、これを更に精
製するが次の工程に用いる。

安息香酸

工程 B からの粗製 α - (p - プロモフェノキシメチル) 安息香酸メチルエステル 90 g

特開昭58-21679(20)

6.11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ
(b. o.) オキセピン-2-カルボン酸

工程 A : メチル α-ブロモ-ο-トルエート

41 g (0.3 mol) の ο-トルエール酸及び 100 cc の塩化チオニルの混合物を 60 ~ 70 °C で 1 時間加熱する。過剰の塩化チオニルをベンゼンと共蒸気させる。残渣 (鹽クロライド) を 60 cc のベンゼンに溶解し、この溶液を迅速な滴下速度で 300 cc のメタノールに添加する。混合物を 1 時間攪拌後、母液を除去する。残渣 (メチルエステル) を 500 cc の四塩化炭素に溶解する。5.9 g の N-ブロモサクシニミド (10% 過剰) を添加して 7 時間還流させる。混合物を冷却し、戸越し、戸液より母液を除去して黄色油にする。この粗製メチル α-ブロモ-ο-トルエート (6.8 g) を更に精製することなく次の工程に使用する。

を 500 cc のメタノール及び 250 cc の 10 % 水酸化ナトリウム水溶液の混合物で選洗される。メタノールを蒸発させ、得られた水溶液を等容量の水で稀釈する。濃度を正確に目的とする。固体を分別し、水洗後真空乾燥して目的生成物を得る（融点 183~185℃）。

工程 D：2-ブロモ-6,11-シヒドロ-1-オキソジペンズ（b, e）-オキサベン

テル) - 安息香酸を 0.5 cc の三フツ化ホウ素 (エーテル) 錯体を含む無水トリフルオロ酢酸 50.0 cc 中で 3 $\frac{1}{2}$ 時間置換させる。冷却後固体を分別し、エーテルで洗浄して目的生成物を得る (融点 136 ~ 139°C)。

11-オキシジベンズ〔b, e〕-オキセピ

シ

439(0.1488モルの2-ブロモ-6,
1,1-ジヒドロ-1,1-オキソジベンズ(ト

*) オキセピン及び16g (0.178モル、20%過剰)のシアニ化第一銅を150 ccのN,N-ジメチルホルムアミド中で24時間還流させる。100℃に冷却後攪拌しながら塩化第二鉄100gの5%塩酸水溶液140 ccの溶液に注加する。混合物を70℃で30分間保ち、冷却、ろ過し固体を水洗する。固体を塩化メチレンに溶解しシリカゲルの短いカラムを通してろ過精製する(融点160~161℃)。

工程F: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピンを300 ccの37%塩酸水溶液及び300 ccの水酢酸の混合物中で24時間還流させる。冷却後水で希釈し固体をろ別して目的生成物を得る(融点250℃、分解)。

実施例2

せる。メタノールを真空除去する。残液をベンゼンに溶解し、水、重炭酸水溶液、水で洗淨後無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶液を真空除去し、残液油を蒸留して目的生成物を3-ブプロモ異性体と共に無色の油として得る(収量4.16g、沸点132~135℃/0.1mm)。油を1時間冷蔵庫中で冷やし固体を分離して1.253gの白色固体を得る(融点42~46℃、正として5-ブプロモ異性体)。

工程C: 5-ブプロモ-α-フェノキシ-α-トリルイル酸メチルエステル

5-ブプロモ-α-トリルイル酸メチルエステル1.748g (0.07633モル)の四塩化炭素85mlを原液を1.426g (0.0801モル)のN-ブプロモ-サクシニミド及び152mgの過塩化ベンゾイルの混合物で30分間におわつて少しずつ加減する。得られる混合物を3時間加熱還流させる。室温まで冷却後サクシニミドをろ別する。溶液を真空除去して、α-

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボン酸

工程A: 5-ブプロモ-α-トリルイル酸

140g (0.875モル)の真鍮及び245gの鉄粉を水中で冷却し93.31g (0.7モル)のα-トリルイル酸を15分間におわつて少しずつ添加する。反応フラスコを水浴より取出し2時間攪拌する。得られたカユ状の固体を室温で一晩放置する。反応混合物を真空でバージする。得られた固体ケーキを微粉末にすりつぶし、水、チオ硫酸ナトリウム液で洗浄した後乾燥し、目的生成物を3-ブプロモ異性体と共に得る(収量144.7g、融点112~148℃)。この生成物を更に精製することなく次の工程に用いる。

工程B: 5-ブプロモ-α-トリルイル酸メチルエステル

543.0g (0.252モル)の5-ブプロモ-α-トリルイル酸、400mlのメタノール及び5mlの濃硫酸の混合物を18.5時間還流さ

5-ジブプロモ-α-トリルイル酸メチルエステルを黄色微細油として得る。7.18g (0.07633モル)のフェノール、85mlのジメチルホルムアミド、3.163g (0.2289モル)の硫酸カリウム及び上記で得られたα-5-ジブプロモ-α-トリルイル酸メチルエステルの混合物を55~60℃で2時間加熱する。混合物を冷却して350mlの水中に注加する。得られた油をエーテル中に抽出し、水洗して無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶液を真空除去し微細油(2.451g)を一晩放置する。形成された混合物を多孔板上において分離する。この固体を石油エーテルで洗浄し、目的化合物を得る(収量1.333g、融点69.5~70.5℃、mp(CDC1₃)、3.90(3H, s, CH₃O-), 5.40(2H, s, CH₂O-))。

工程D: 5-ブプロモ-α-フェノキシ-α-トリルイル酸

1.333g (0.0415モル)の5-ブプロ

モノ- α -フエノキシ- α -トリル酸メチルエステルを水酸化ナトリウム3.32g (0.0830モル) 水23ml及びメタノール200mlの溶液に添加し1時間加熱還流させる。メタノールを真空除去する。残液を200mlの水に溶解し濃塩酸でコンゴレッドの終点まで酸性化する。固体を分別乾燥して目的生成物を得る(収量12.02g、融点160~163℃)。

工程E: 9-ブプロモ-6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンズ(b, e)オキセピン
11.72g (0.0381モル)の5-ブプロモ- α -フエノキシ- α -トリル酸、70mlの無水トリフルオロ酢酸及び5mlの酸7つ化ホウ素-エチルエーテル錯体の混合物を室温において2時間攪拌する。反応混合物を750mlの水に圧加する。固体を分別乾燥して目的生成物を得る(収量10.70g、融点101~104℃)。ヘキサシより再結晶させる[融点107.5~108.5℃, pmr

工程G: 6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボン酸

7.43g (0.0316モル)の6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボニル、130mlの酢酸、13mlの水及び13mlの濃塩酸の混合物を156時間還流させる。反応液を冷却し固体を分別乾燥する(収量6.20g、融点264~269℃)。酢酸から再結晶させて目的生成物を得る(融点270.5~271.5℃)。

元素分析:

C₁₈H₁₆O₄ に対する計算値:

C70.86; H39.6

測定値:

C71.08; H42.4

実施例3

6, 11-ジヒドロ-3-インプロピル-11-オキシジベンズ(b, e)オキセピン

1144858-21679 (22)

(CDCI₃) 5.10 (2H, s, CH₂O-)]。

元素分析: C₁₈H₁₆BrO₄ に対する計算値:

C58.16; H3.14

測定値: C58.14; H3.27

工程F: 6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボニル

9.13g (0.0316モル)の9-ブプロモ-6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンズ(b, e)オキセピン、6.03g (0.0673モル)のシアン化第一銅及び32mlのジメチルホルムアミドの混合物を激しく攪拌しながら還流させる。反応液を冷却し、45mlのクロロホルム、32mlの飽和シアン化ナトリウム溶液及び32mlの水の混合物と共に全固体が溶解するまで振とうする。有機層を分離しシアン化ナトリウム溶液及び水で洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を除去して目的生成物を得る(収量7.43g、融点116~127℃)。

-9-カルボン酸

工程A: メチル5-ブプロモ- α -(3-インプロピル)フエノキシ- α -トリルエーテル

実施例2工程Bによつて調製されたメチル5-ブプロモ- α -トリルエーテル15g (0.0655モル)の四塩化炭素75ml溶液を少しずつ30分間にわたつて1224g (0.0688モル)のN-ブプロモサキシニミド130mgの過酸化ベンゾイルの混合物で処理する。得られた混合物を3時間加熱還流させる。室温に冷却後サキシニミドを分別する。溶媒を真空除去して α , 5-ジブプロモ- α -トリル酸エステルを黄色残留油として得る。8.92g (0.0655モル)の3-インプロピルフエノール、75mlのジメチルホルムアミド、27.16g (0.1965モル)の炭酸カリウム及び上記で得られた α , 5-ジブプロモ- α -トリル酸メチルエステルの混合物を55~60℃で2時間加熱する。混合物を冷却して350mlの水中に圧加する。得られた油をエーテル

中に抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶液を真空除去し、目的生成物を橙黄色残留油として得る〔収量2.37g, pmr(CDC_l₃) 1.23 (6H, d, (CH₃)₂CH-), 2.85 (1H, m, (CH₂)₂CH-), 3.90 (3H, s, CH₃O-), 5.40 (2H, s, CH₂O)〕。

工程 B : 5 - プロモ - α - (3 - イソプロピル
ルフエノキシ) - α - トルイル酸

23799 (0.0655モル)の5-ブ
ロ
モ- α -(3-インプロピルフェノキシ)-
 α -トールレン酸メチルエステルを水酸化ナ
トリウム5.249 (0.1310モル)の水35
ml及びメタノール315 mlの溶液に添加する。
3時間加熱回流後、メタノールを真空除去し
残留溶液を300 mlの水で稀釈する。エーテ
ルで抽出し、水層を濃硫酸でコンゴレッド終
点まで酸性化する。得られた油をエーテル中
に抽出し、水洗し、硫酸マグネシウム上で乾
燥させる。¹ 溶液を真空除去して残油量(21.3

ヲ)を一晩放置する。形成された固体を石油エーテルで洗淨し、目的化合物を得る。〔収量 10.94 g、融点 103~122℃、pmr (CDCl₃) 1.20 (6H, d, (CH₃)₂CH-)、2.82 (1H, m, (CH₃)₂CH-)、5.47 (2H, s, CH₂O-)、9.18 (1H, ブロード s, COOH)〕

工程 C : 9-プロモ-6, 11-ジヒドロ-
3-イソプロピル-11-オキシジベンズ
(b, e) オキセピン

9.54 F (0.0273モル)の5-ブロモ
-α-(3-イソブチルフルエノキシ)-
トルエン、80 mlの無水トリフルオロ酢
酸及び5.7 mlのフッ化ホウ素エチルエーテル
を室温に於いて2時間攪拌する。反応液を
60 mlの氷水に注ぐ。得られた油をエー
テル中に抽出し水洗後無水硫酸マグネシウム
上で乾燥させる。溶剤を真空除去する。得ら
れた油(8.96 g)をベンゼンで析出しくロヘキ
サン1:1混合物を溶媒として用いて

リカグルのカラムクロマトグラフィーによって精製して目的生成物を黄色残留油として得る。〔収量 6.39 g、ベンゼン-ヘキサン（1 : 1）を溶媒系とするシリカゲル上の薄層クロマトグラフにおいて単一スポット、 $R_f = 0.33$ を示す、 $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$ 1.20 (6H, d, (CH₂)₂-CH-), 2.82 (1H, m, (CH₂)₂-CH), 5.08 (2H, s, CH₂O-)〕
工程 D : 6, 11-ジヒドロ-3-イソプロピル-1-オキソジペンズ (b, e) オキセピン-9-カルボニトリル

8.39.1 (0.0253モル)の9-プロモ
6-1-1-ジビド3-1-イソプロピル
1-1-オキソジペンズ(6,*)オキセピン
4.839 (0.0539モル)のシアン化第一
銅及び30 mlのジメチルホルムアミドの混合
物を激しく撹拌しながら8時間還流させる。
反応液を冷却し、3.6 mlのクロロホルム、25
mlの水と水酸化ナトリウム溶液及び2.5 ml
の酸と共に固体物が析出するまで酸とうす

る。有機層を分離し、シアン化ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させる。府煤を真空除去し、得られた油をベンゼンを府煤層とて用いてシリカゲルカラムクロマトグラフにより得られた油 (7.01 μ) を精製して目的生成物を得る。

[収量 2.8 μ 、融点 101 \sim 108 $^{\circ}$ C、ベンゼン府煤系とするとシリカゲルの府層クロマトグラフにおいて単一スポット、 $R_F=0.18$ を示す。pmr(CDC $_2$) 1.23 (6H, d, (CH $_3$) $_2$ CH-), 2.95 (1H, m, (CH $_2$) $_2$ CH-), 5.20 (2H, s, CH $_2$ O)]

工程 E : 6, 11-ジヒドロ-3-イソブロ
ピル-11-オキシジベンズ(b, e)オキ
セピン-9-カルボン酸

28g (0.010モル)の6, 11-ジヒドロ-3-イソプロピル-11-オキシベンズ〔b, a〕オキセピン-9-カルボニトリル、50mlの酢酸、5mlの水及び5mlの過塩素酸の混合物を140時間還流させる。反応

元素分析：C, H, O に対する

測定値：C 7 3 1 6；H 5.6 2

6. 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジ
オキシ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オ
キセピン-9-カルボン酸

5-N-ブロモ- α -トルイル酸メチルエステ
ル 1.50 g (0.0655 mol) の四塩化炭素
75 ml 溶液を少しずつ 30 分間にわたつて
1.283 g (0.0721 mol) の N-ブロモ-
サクシニミド及び 13.0 ml の過酸化ベンゾ
イルの混合物で処理する。得られた混合物を

工程 B : 5 - ブロモ - a - (3 , 4 - メチレ

1.607 g (0.044 mol) の 5-ブローモ-
α-(3,4-メチレンシオキシフェノキ)
シ-オ-トリル酸メチルエステルを水
化ナトリウム 3.52 g (0.088 mol) の水
24 ml 及びメタノール 212 ml の溶液に添加
する。混合物を 1 時間加熱還流させる。メタ
ノールを真空除去し残液を 2.5 ml の水に溶
解する。煮沸液で Congo レッド 終点まで酸性
化させる。固体を別別して乾燥させる。(収
量 1.414 g、融点 167~177℃)。エ
タノール-水より再結晶させて黄褐色針状結
晶として 3 種生成物を得る。(融点 177~
180℃)

1.1.0 g (0.0313 mol) の 5-プロモ
-a-(3,4-メチレンジオキシフェノキ
シ)-o-トルイル酸、90 ml の気水トリフ

工程 D : 6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチ
レンジオキシ-11-オキソジベンズ〔b,
•〕オキセピン-9-カルボニトリル

- 490 -

ム層液及び32mlの水の混合物と共に全固体が溶解されるまで攪とうさせる。有機層を分離し、シアニ化ナトリウム水層液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。層液を真空除去して目的生成物を得る(収量7.76g、融点217~220℃)。酢酸より再結晶させて黄褐色のプリズム状結晶として純粋生成物を得る。(融点224~225℃、 $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$: 5.03(2H, s, CH_2O), 6.17(2H, s, OCH_2O))

工程E: 6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボニル

4.98g (0.0178モル)の6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボニル、90mlの酢酸、9mlの濃硫酸の混合物を74時間加熱還流させる。反応液を冷却し固体を別して乾燥する(収量3.45g)。この固体を水に懸濁させN-メ

チルピペラジンを処理する。塩基不溶物を別別除去し酢酸を濃硫酸でコングレット終点まで酸性化する。固体を別して乾燥させる。酢酸より再結晶により精製して生成物を得る(融点320~321℃)。

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ に對する

計算値: $\text{C}64.43; \text{H}3.38$

測定値: $\text{C}64.58; \text{H}3.53$

実施例5

2-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン

25g (0.106モル)の2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン、8.28g (0.127モル)のナトリウムアジド及び7.37g (0.138モル)の塩化アンモニウムの混合物を250mlのN, N-ジメチルホルムアミド中で140℃に27時間加熱する。冷却し、500ccの水で稀釈して20多量の水層液で酸性化する。

固体を別別分離しエタノールより結晶化させて目的生成物を得る(融点248℃、分解)。

実施例6

9-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン

実施例2、工程Fのニトリル800mg、ナトリウムアジド293g及び塩化アンモニウム265mgを25mlのジメチルホルムアミド中で130~135℃で6時間加熱する。混合物を水及び過剰の炭酸ナトリウムで稀釈する。酢酸エチルで抽出し、水層を酸性化し、析出物を別別分離して目的生成物を得る。

実施例7

2-(3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアゾール-4-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボ

クサアルデヒド

5.0gの2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン及び75g (X) 水酸アルデヒド60ml中に含まれるラネ-ニツケル合金4.0gを還流点において1.5時間加熱する。室温にまで冷却しが過する。少量まで濃縮し、塩化メチレンで抽出を行う。抽出物を水及び濃炭酸ナトリウムで中性になるまで洗浄する。中性抽出物を炭酸ナトリウム上で乾燥させ、濃硫酸で固し、目的生成物を得る。

工程B: 2-アミノ-2-(6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-2-イル)アセトニトリル

5.85gの塩化アンモニウム、5.35gのシアニ化ナトリウム、75mlの水酸アンモニウム、100mlのアンモニアで飽和されたエタノール及び12gの工程Aのカルボクサールデヒドの混合物を室温で12時間攪拌する。反応液を300mlの水中に注加し、エ

テルで抽出する。抽出物を炭酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固して目的生成物を得る。

工程C: 2-アミノ-2-(6,11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピン-2-イル)アセタミド

工程Bのアミノアセトニトリル5.0gを濃塩酸30ml中で室温において30分間攪拌する。反応液を冷水で中和しアンモニウム中にゆつくり注ぐ。混合物をエーテルで抽出して、炭酸ナトリウム上で乾燥させる。抽出物を蒸発乾固させて目的生成物を得る。

工程D: 2-(3-ヒドロキシ-1,2,3-チアジアゾール-4-イル)-6,11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピン

工程Cのアセタミド1.365g、一塩化イオウ1.989g及びジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で一晩攪拌する。反応液を濾過し、次いで水(75ml)及び酢酸エチル(75ml)の間で分配を行う。有機層を分

過分離し、水和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、炭酸マグネシウム上で乾燥する。蒸発乾固して残液を200mlの希薄エタノール中に溶解し、木炭で処理し、濾過する。25mlに濃縮し、固体を分別して目的生成物を得る。(融点275~278℃)。

上記工程Aで用いられた2-シアノ-6,11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピンの代りに9-シアノ-6,11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピンを用いることにより対応する9-(3-ヒドロキシ-1,2,5-チアジアゾール-4-イル)-6,11-ジヒドロキシ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピンが得られる。

実施例8

2-(4-ヒドロキシ-4'-ピロリン-2,5-ジオン-3-イル)-6,11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピン

工程A: 4-(2-カルボキシベンジルオキシ)フェニル酢酸

15mlの40%水酸化ナトリウム水溶液と1.411gのp-ヒドロキシフェニル酢酸とを混合することによりp-ヒドロキシフェニル酢酸のナトリウム塩を調製する。混合物を蒸発乾固し、ベンゼンで処理して残留水を除去する。蒸発乾固して得られた固体残液を10gのフタライドと共に180℃において30分間、次いで210℃において25時間攪拌する。冷却して、300mlの水に溶解する。塩酸で酸性にし、析出物を分別して目的生成物(クリーム状褐色固体として得る(融点171~174℃、111.181~183℃結晶化))。

工程B: 6,11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピン-2-酢酸

工程Aのカルボキシベンジルオキシフェニル酢酸12gを加圧ビン内の50mlの無水トリフルオロ酢酸中に懸濁させ70~80℃で

225時間攪拌する。反応液を蒸発させてシロップ状にする。これを50mlのテトラヒドロフランに溶解しpH8になるまで炭酸ナトリウムで処理する。15分間攪拌して5NHClで酸性にする。水で稀釈してエーテルで抽出を行う。抽出物を水で洗浄し、炭酸マグネシウム上で乾燥させる。濃縮乾固して、酢酸エチル/ヘキサンより再結晶させて目的生成物を得る。

工程C: 6,11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ(b,e))オキセピン-2-アセタミド

工程Bより得られた酸5.0g及び一塩化チオニル40mlの混合物を20分間濃縮させる。30mlずつの四塩化炭素を用いて2回蒸発を行う。残液を20mlのテトラヒドロフランに溶解し、得られた溶液を冷却されて、攪拌された60mlのテトラヒドロフランアンモニア飽和溶液(氷浴)に滴下する。そして同様に溶液中にアンモニアを通過させる。攪拌を室

皿において更に15分間乾ける。混合物を蒸発乾固させる。12 mlのエタノール及び60 mlの水の混合物を添加して懸濁液を30分間攪拌する。固体を分離し、水洗し、次いでエタノールで洗浄し、最後にエーテルで洗浄して目的生成物を得る。

工程D: 2-(4-ヒドロキシ-2'-ピロリ
ン-2,5-ジオン-3-イル)-6,11-
-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b,e)
オキセピン

工程Cのアמיד5.118g、シユウ酸ジエチル2.939g、カリウムイソブトキシド4.723g及びジメチルホルムアミド40 mlの混合物を室温で6時間攪拌する。反応液を300 mlの水-水に注ぎ、300 mlの酢酸エチルで抽出する。6N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出を行う。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、炭酸マグネシウム上で乾燥させる。蒸発乾固させて残液を温かい水-ジオキサン中に溶解する。やゝ過剰の濃水酸化ア

シモニウムで処理し、固体を分別する。ジオキサンで洗浄後、乾燥させる。固体を水(400 ml)に懸濁させる。6N塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出を行う。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出し、炭酸マグネシウム上で乾燥させ、約15 mlまで蒸発を行う。残液を蒸発するまで加熱し、1時間室温に放置する。固体を分別し、酢酸エチルで洗浄して目的生成物を得る(融点278~280℃で分解)。

実施例9

9-(4-ヒドロキシ-2'-ピロリ
ン-2,5-ジオン-3-イル)-6,11-ジヒ
ドロ-11-オキソジベンズ(b,e) オキセ
ピン

工程A: 2-フエノキシメチル-5-メチル
安息香酸

1.0gの6-メチルフタライド及び0.64gのナトリウムフエノレートを200~210℃の温度で1時間攪拌する。反応液を冷却し

水に溶解する。5%の塩酸で酸性にして、エーテルで抽出を行う。蒸発乾固し、残液をシリカゲル上でクロロホルム/メタノール(50:1)で分離させてクロマトグラフを行う。溶融液を蒸発乾固し、残液を酢酸エチル/ベンゼンより結晶化させて目的生成物を得る。
工程B: 9-メチル-6,11-ジヒドロ-
11-オキソジベンズ(b,e) オキセピン

工程Aのフエノキシメチル安息香酸0.2g塩化チオニル1 ml、乾燥ベンゼン10 mlを混合する。1時間還流した後、真空中で濃縮乾固させる。残液を10 mlの乾燥1,2-ジクロエタンに溶解し、氷浴中で攪拌させながら無水塩化アルミニウム0.3gを添加する。10分後に反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し水洗して炭酸マグネシウム上で乾燥させる。濃縮乾固し、残液をクロロホルムで分離しながらシリカゲル上でクロマトグラフを行う。溶融液を濃縮乾固してヘキサンより結晶化させて目的生成物を得る。

工程C: 9-プロモメチル-6,11-ジヒ
ドロ-11-オキソジベンズ(b,e) オキ
セピン

工程Bの9-メチル化合物2.0gの1,2-ジプロモエタン5 mlの攪拌されて照射された(タングステンランプ)溶融液を1時間12℃に冷却して150℃で腐下する。反応混合物を冷却し、氷水に注ぎ、水で抽出し、炭酸ナトリウム上で乾燥させる。濃縮乾固し、残液をインプロピルエーテルより結晶化させて目的生成物を得る。

工程D: 9-シアノメチル-6,11-ジヒ
ドロ-11-オキソジベンズ(b,e) オキ
セピン

工程Cのプロモメチル化合物6.4gをジメチルホルムアミド75ccに溶解し、2.95gのシアノ化ナトリウムを添加する。混合物を室温において1.5時間攪拌する。600ccの水で薄釈を行い、3回エーテルで抽出を行う。

有機抽出物を合併して水で洗浄し、乾燥し、
 醇類を除去して固体残液を得る。ヘキサン中
 で洗浄を行い、固体を濾過により回収する。
 工程 E: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソ
ジペンズ (b, e) オキセピン-9-酢酸

工程 D のニトリル 2.0 g を 3.0 cc の 20 %
 水酸化ナトリウム溶液及び 3.0 cc のエタノール
 混合物中で 4 時間還流させる。アルコール
 を除去して酢酸エチルで洗浄し水相を塩酸で
 酸性にする。析出物を分別し水洗乾燥する。
 工程 F: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソ
ジペンズ (b, e) オキセピン-9-アセタ
ミド

工程 E の酸 5.0 g 及び塩化チオニル 4.0 ml
 の混合物を 20 分間還流させる。真空下に高
 真空乾燥させ、3.0 ml ずつの四塩化炭素を用い
 て 2 度蒸発を行う。残液を 2.0 ml のテトラヒ
 ドフランに溶解し、この溶液を冷却され、
 凍結された 6.0 ml のテトラヒドロフランア
 ソニオ酸飽和溶液 (氷浴) に滴下する。せし

て同時に、アンモニアを溶液中を通過させる。
 室温において、更に操作を 1.5 分間続ける。
 混合物を高真空乾燥し、1.2 ml のエタノールと
 6.0 ml の水の混合物を添加し、懸濁液を 3.0
 分間操作する。固体を分離し、水、次いでエ
 タノール、最後にエーテルで洗浄し目的生成
 物を得る。

工程 G: 2-(4-ヒドロキシ-4'-ピロリ
ン-2, 5-ジオン-3-イル)-6, 11
-ジヒドロ-11-オキソジペンズ (b, e)
オキセピン

工程 F のアミド 5.118 g、シユウ酸ジエ
 チル 2.939 g、カリウム・トポキシド
 4.723 g 及びジメチルホルムアミド 4.0 ml
 の混合物を室温において 6 時間操作する。反
 応液を 3.00 ml の氷水中に圧ぎ、3.00 ml の
 酢酸エチルで抽出を行なう。6 N 塩酸で酸性
 にして、酢酸エチルで抽出を行う。飽和塩化
 ナトリウム溶液で洗浄して乾燥させる。高真
 乾燥して、残液を温かいジオキサンに溶解さ

せる。やゝ過剰のアンモニアで処理し、固体
 を分別する。ジオキサンで洗浄して乾燥させ
 る。生成物を水に懸濁させ、6 N 塩酸で酸性
 にして酢酸エチルで抽出を行う。抽出物を飽
 和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネ
 シウム上で乾燥させ、蒸発を行つて目的生成
 物を得る。

実施例 10

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペン
ズ (b, e) オキセピン-9-カルボン酸メ
チルエステル

工程 A: 9-クロロカルボニル-6, 11-
ジヒドロ-11-オキソジペンズ (b, e)
オキセピン

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペン
 ズ (b, e) オキセピン-9-カルボン酸
 5.16 g を 1.00 cc のクロロホルム及び 5.0
 cc の塩化チオニル中に溶解し、混合物に 1.0
 cc のジメチルホルムアミドを添加する。混
 合物を室温において 72 時間放置する。混合

物を高真空乾燥させて目的クロライドを得る。
 工程 B: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソ
ジペンズ (b, e) オキセピン-9-カルボ
ン酸メチルエステル

工程 A のクロロライド 2.0 g を 1.0 cc のメ
 タノール及び 4.0 cc のピリジンを含むテ
 トラヒドロフラン 2.0 cc 中に溶解する。混
 合物を室温において 24 時間放置し、次いで
 高真空乾燥させる。残液を 1:4 のエーテル/
 ヘキサンに溶解しシリカゲルを通して濾過さ
 せる。濾液を高真空乾燥して目的生成物を得る。

実施例 16 の方法を用い、工程 B のメタノ
 ールの代りに、例えば、エタノール、2-ブ
 ロパノール、n-ブタノール及び 2-ブタノ
 ールのような別の低級アルコールを用いて
 対応する 6, 11-ジヒドロ-11-オキソ
 ジペンズ (b, e) オキセピン-9-カルボ
 ン酸の低級アルキルエステルが得られる。

実施例 11

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペン

ズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸メ

チルエステル

実施例10の工程Aの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-9-カルボン酸の代りに6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸を用いて実施例10の方法を繰り返して目的生成物を得る。必要に応じて、例えばエタノール、2-プロパノール、ブタノール及び2-ブタノールのような他の低級アルカノールを工程Bのメタノールの代りに用いることにより対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸の低級アルキルエステルが得られる。

実施例12

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボキサミド

工程A: 2-クロロカルボニル-6, 11-

ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e)

オキセピン

5gの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸及び40mlの塩化チオニルの溶液を20分間加熱還流させる。反応液を真空中に蒸発乾固させる。蒸留は30mmずつの四塩化炭素を用いて2度繰返される。残液をジエチルエーテルより結晶化させて目的生成物を得る。

工程B: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボキサミド

工程Aの酸クロライドを20mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解し溶液を攪拌しながら冷却された(氷浴)60mlのテトラヒドロフランのアミノニア飽和溶液に滴下する。同時に反応液中には15分間アミノニアを通じる。室温において更に15分間攪拌後、反応液を蒸発乾固する。12mlのエタノール及び60

mlの水の混合物を残渣に添加し、室温において更に30分間攪拌する。固体を別し、水浴中でエタノール、更にエーテルで洗浄する。真空中で乾燥させて目的生成物を得る。

同様にして、工程Aの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸の代りに6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-9-カルボン酸を用いることにより6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-9-カルボキサミドが得られる。

実施例3

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-N-メチルカルボキサミド

6.0gの2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピンを塩化メチレン100ml中のメチルアミン4gに0-5度において添加する。

13mlのトリエチルアミンを10分間に加えて添加した後、反応液を室温において一晩攪拌する。反応液を水で抽出し、有機層を乾燥して蒸発乾固する。200:20のトルエン/ジオキサンで溶解させてシリカゲル上でクロマトグラフを行う。溶融液を蒸発乾固し、メタノールより残液を再結晶化させて目的生成物を得る。

上記で用いたメチルアミンの代りに別のN-低級アルキルアミン、例えばエチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミンなどあるいはN, N-ジ-低級アルキルアミン、例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミンなどを用いる他は同様にして対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-N-低級アルキルカルボキサミドあるいは2-N, N-ジ-低級アルキルカルボキサミドが得られる。又、上記で用いた2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒ

ドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの代りに9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンをを用いることにより対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボキサミド、9-N-低級アルキルカルボキサミド及び9-N, N-ジ-低級アルキルカルボキサミドが得られる。

更に又、同様にして、例えばグリシン、バリン、ロイシン、イソロイシンなどのカルボキシ低級アルキルアミンあるいは、例えばN-メチルグリシン、N-プロピルロイシン、N-ブチルイソロイシンなどのそのN-低級アルキル誘導体を置換することによつて対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9(又は2)-カルボキシ低級アルキルカルボキサミドあるいはそのN-低級アルキル誘導体が得られる。

実施例14

ールから再結晶化させた生成物を得る。

上記で用いたメタンスルホンアミドの代りに別の低級アルキルスルホンアミドなど、例えばエタンスルホンアミド、プロパンスルホンアミド、ブタンスルホンアミドなどを用いる他は同様にして対応するN-低級アルキルスルホン6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボキサミドが得られる。又、上記で用いた6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸の代りに6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸を用いることにより対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-N-低級アルキルスルホンカルボキサミドが得られる。

実施例15

N-3-メチル-2-チアゾリジニリジン
6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ

N-メタンスルホン6, 11-ジヒドロ-
11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン
-2-カルボキサミド

5.0gの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸を5.0ccの塩化チオニル中で15分間加熱還流した後、過剰の塩化チオニルを除去する。残液を少量のベンゼンを用いて2回蒸発させる。得られる酸クロライドを塩化メチレン100ml中のメタンスルホンアミド4.0gに0~5℃において添加する。15mlのトリエチルアミンを10分間に亘つて滴下する。混合物を室温において一晚攪拌する。反応液を100ccの0.5N水酸化ナトリウムで抽出し、アルカリ性抽出物をエーテルで洗浄し、6N塩酸で酸性にする。固形分を別し真空中で水酸化カリウム上で乾燥させる。200:20:3のトルエン/ジオキサン/酢酸で層離させてシリカゲル上でクロマトグラフを行う。層離液を蒸発乾燥させ、残液をメタノ

〔b, e〕オキセピン-2-カルボキサミド

1.041gの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸を15ccの塩化チオニル中で30分間還流させる。反応液より揮発分を除去して乾固し、残液を25ccの塩化メチレンに溶解する。2-イミノ-3-メチルチアゾリジン1.0gの塩化メチレン10ccの溶液を添加する。室温で30分間攪拌後、水を添加する。更に10分間攪拌を続ける。有機相を分離して水洗し、炭酸ナトリウム上で一晚乾燥させる。揮発分を除去して乾固させる。残液をエーテル中で灰いでメタノール中で攪拌粉砕する。得られた固体を20%酢酸エチルを含むベンゼンで層離させてシリカゲル上でクロマトグラフを行う。蒸発乾燥させて目的生成物を得る(融点168~169℃)。

実施例16

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸-

β-ヒドロキシエチルエステル

2-クロロ-カルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソ-ジペンズ〔b, e〕オキセピン1.0gの塩化メチレン50ccの溶液を攪拌させ、これにエチレングリコール3gを添加し混合物を室温で18時間攪拌する。溶液及び過剰のエチレングリコールを高真空下(0.1mm)において留去する。残液を10%の酢酸エチルを含むベンゼンで留去させてシリカゲルカラム(100g)上でクロマトグラフを行つて目的生成物を得る。

エチレングリコールの代りにトリメチレングリコール及び1, 4-ブタンジオールなどの別の低級アルキルジオールを用いる他は同様にして対応するβヒドロキシ低級アルキルエステルが得られる。又、上記で使用了2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピンの代りに9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オ

キセピンより対応するβヒドロキシ低級アルキルカルボキシレートエステルが得られる。
又、上記で用いた9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピンの代りに2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピンを用いることによりN, N-ジメチルアルキル-2-カルボキシレートエステルが得られる。

実施例18

N-カルボキシ低級アルキル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボキシミド

1.0gの2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕

740858-21679 (3)

キセピンより対応するβヒドロキシ低級アルキル-9-カルボキシレートエステルが得られる。

実施例17

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボキシ-β-ジメチルアミノエチルエステル

実施例10の工程Aで作られた9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソ-ジペンズ〔b, e〕オキセピン1.0gを攪拌しながら無水テトラヒドロフラン10cc中に溶解させ2mlのN, N-ジメチルエタノールアミンを添加する。室温において18時間攪拌後、混合物を高真空留去させる。残液をエーテルと稀塩酸の間で分配を行い水層を分離する。この水層をアンモニア水で塩基性にして酢酸エチルで抽出を行う。有機層を留去し、残液をシリカゲル上で90%クロロホルムメタノール溶液を用いて分離し、クロマトグラフ分析を行い目的生成物を得る。

N, N-ジメチルエタノールアミンの代り

オキセピンを2.0gのグリシンを含有する20ccの酢酸エチル中で5時間還流させる。混合物を高真空留去して固体残液に30ccの水を添加し、室温で1時間攪拌を行う。固体を分別し、エタノールより結晶化させて目的生成物を得る。

グリシンの代りにアラニン又はバリンのよう別のアミノ酸を用いる他は同様にして対応する2-カルボキシ低級アルキルカルボキシミドが得られる。

又、上記で用いた2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピンの代りに9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピンを用いることにより対応する9-カルボキシ低級アルキルカルボキシミドが得られる。

実施例19

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジペンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボキシ-

β-カルボキシエチルエステル

1.0gの2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピンを20 ccのテトラヒドロフランに溶解し1.0gのβ-ヒドロキシプロピオン酸のナトリウム塩を添加する。混合物を室温で18時間攪拌する。戸過を行い、戸底を蒸発乾燥する。固体残液をエタノールから再結晶させて目的生成物を得る。

β-ヒドロキシプロピオン酸ナトリウム塩の代りに、例えば、ヒドロキシ酢酸、3-ヒドロキシ酪酸などのアルカリ金属塩のような別のヒドロキシ低級アルカン酸塩を用いる他は同様にして対応するカルボキシ低級アルキル-2-カルボキシレートエステルが得られる。又、2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピンの代りに9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピンを用いることにより対

βを1 ccの強酸を含有するエタノール600 cc中で19時間濃煮させる。冷却後固形分を戸別して目的生成物を得る(融点130~131℃)。

更に追加産物を得るために過剰の重炭酸ナトリウムを戸底に加え蒸発乾燥してクロロホルムで抽出する。

実施例22

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル4.4gを加温しながら500 ccのメタノール中に溶解させる。過剰のホウホウ水素化ナトリウムを分別添加する。混合物を蒸発乾燥させて残液を水及びクロロホルム間に

応するカルボキシ低級アルキル-9-カルボキシレートエステルが得られる。

実施例20

2-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン

1gの2-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピンを100 ccの無水エタノール中に懸濁させ、過剰のホウホウ水素化ナトリウムを分別添加する。得られた府底を水で稀釈し濃硫酸で酸性化する。固形分を戸別し、酢酸エチルより再結晶させて目的生成物を得る(融点335℃)。

実施例21

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸8

分配する。有機相を分離し蒸発を行って目的生成物を得る。

工程B: 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル900mgを20 ccのテトラヒドロフランに溶解する。20 ccの1N水酸化ナトリウム水府底を添加する。室温で48時間攪拌する。水で稀釈後エーテルで抽出を行う。水性部分を塩酸で酸性化しエーテルで抽出を行う。有機相を蒸発させて目的生成物を得る(融点275℃、分解)。

実施例23

6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル3.14g及び塩化チオニル

15 cc を10分間還流させる。過剰塩化チオニルを蒸発させる。塩化チオニルの蒸発分をベンゼンと共に蒸留させて除去することにより目的生成物を得る(収量33.5 g, 100%)。

実施例24

6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル1.4 gを6 ccの塩化チオニル中で10分間還流させる。過剰の塩化チオニルを留去し得られたクロロ中間体を14 ccのN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解する。5.82 gのメタンсульフィン酸ナトリウム塩(10%過剰)を添加する。室温において5日間撹拌する。水で稀釈後、固形分を別

ろ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを添加し、メタンチオールを引続き吹き込みながら室温で20分間撹拌する。メタンチオールの添加を停止して撹拌を室温で2時間続ける。反応液を500 ccのエーテルで稀釈し、100 ccの5%水酸化カリウム水溶液で2回洗浄する。無水炭酸ナトリウム上で乾燥し、減圧乾燥して目的生成物を得る(収量8.49 g, 95%)。

工程B: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのスルフィドエステル4.0 gをメタノール25 ml、テトラヒドロフラン25 ml及び40%水酸化ナトリウム水溶液50 mlの混合物に懸濁させ室温で20分間還流させる。室温まで冷却し、氷1 gに添加する。濃塩酸で酸性にして300 mlの塩化メチレン-2回抽出を行う。抽出液を合わせて濃縮後

特開昭58-21679(A3)

別する。15 ccのベンゼンより結晶化させて目的生成物を得る(収量1.18 g, 68.6%)。

工程B: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル1 g及び40 ccの1N水酸化ナトリウム溶液を15分間還流させる。減圧乾燥させて残液を水中に溶解させる。水性塩酸で酸性にし、固形分を別して目的生成物を得る(融点251°C、分解)。

実施例25

6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

メタンチオールを40 mlの乾燥ジメチルホルムアミドを通して約10分間溶液が飽和になるまで吹込む。8.6 gの6, 11-ジヒド

ロ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを添加し、メタンチオールを引続き吹き込みながら室温で20分間撹拌する。メタンチオールの添加を停止して撹拌を室温で2時間続ける。反応液を500 ccのエーテルで稀釈し、100 ccの5%水酸化カリウム水溶液で2回洗浄する。無水炭酸ナトリウム上で乾燥し、減圧乾燥して目的生成物を得る(収量8.49 g, 95%)。

工程Aのメタンチオールの代りに、例えばエタンチオール、プロピルチオール、イソプロピルチオール、n-ブチルチオールなどの他の低級アルキルチオールを用いることにより対応する11-低級アルキルチオ化合物が得られる。又、上記において用いられた6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルの代りに9-メチルカルボン酸エステルを用いることにより対応する9-カルボン酸が得られる。

実施例26

6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

液380mlを盛めながら38℃の水浴液中に溶解する。反応液を40℃の浴槽内に入れ30%過酸化水素を1.5ml添加する。混合物を40℃において3½時間、溶液が透明になるまで攪拌する。300mlの水で稀釈し析出物を分別して目的生成物を得る。

実施例27

6, 11-ジヒドロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

4.4gの6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを20mlの塩化チオニルと共に10分間還流させる。過剰塩化チオニルを留去し、残液を30mlのジメチルホルムアミドに溶解する。この混合物をカリウムtert-ブトキシド3.4gのメタンチオールで飽和されたジメチルホルムアミド75mlの溶液に添加する。室温で24時間攪拌し、

水で稀釈してエーテルで抽出を行う。蒸発乾固してシリカゲル上でトルエンで溶解してクロマトグラフを行う。前層液を蒸発乾固して油状の目的生成物を得る(収量30.3g, 84%)。

工程B: 6, 11-ジヒドロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル1.4gを15mlのエタノールに溶解し、15mlの20%水酸化ナトリウム水溶液を添加する。スチーム浴上で完全な溶液が得られるまで静かに加熱する。蒸発乾固後に水に溶解させる。濃塩酸で酸性にして析出物を分別する。メタノールから結晶させて目的生成物を得る(融点24.0~24.4℃)。

工程Aのエステル1.4gを15mlのエタノールに溶解し、15mlの20%水酸化ナトリウム水溶液を添加する。スチーム浴上で完全な溶液が得られるまで静かに加熱する。蒸発乾固後に水に溶解させる。濃塩酸で酸性にして析出物を分別する。メタノールから結晶させて目的生成物を得る(融点24.0~24.4℃)。

工程Aのエステル1.4gを15mlのエタノールに溶解し、15mlの20%水酸化ナトリウム水溶液を添加する。スチーム浴上で完全な溶液が得られるまで静かに加熱する。蒸発乾固後に水に溶解させる。濃塩酸で酸性にして析出物を分別する。メタノールから結晶させて目的生成物を得る(融点24.0~24.4℃)。

実施例28

6, 11-ジヒドロ-11-メトキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-メトキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

カルボン酸メチルエステル

0.415gのカリウムtert-ブトキシド5mlのメタノール及び5mlのジメチルホルムアミドを混合し、混合物を6, 11-ジヒドロ-11-クロロベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル1.07gのジメチルホルムアミド40mlの溶液に添加する。室温で3日間攪拌を行う。水で稀釈後エーテルで抽出を行う。蒸発乾固してシリカゲル上でベンゼンを前層溶媒として用いてクロマトグラフを行い目的生成物を得る。

工程B: 4, 11-ジヒドロ-11-メトキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル6.95gを15mlのメタノールに溶解する。20%水酸化ナトリウム水溶液10mlを添加して10分間還流させる。200mlの水で稀釈してエーテルで抽出を行う。水性部分を濃塩酸で酸性にしてエーテルに抽出を行う。蒸発乾固してメタノールに

り結晶化させて目的生成物を得る(融点185℃分解)。

実施例29

6, 11-ジヒドロ-11-フェニルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-フェニルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

0.5gの炭酸カリウムを5mlのジメチルホルムアミドに懸濁させてなる70℃の懸濁液に0.12mlのベンゼンチオールを添加する。空素雰囲気下で10分間攪拌を行う。0.27gの6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを添加して15分間攪拌を行う。水で稀釈後エーテルで抽出を行う。抽出液を5%水酸化カリウム水溶液で洗浄し、更に酢酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。水溶液をナトリウム上で乾燥後、濃塩酸で酸性にして析出物を分別する。メタノールから結晶させて目的生成物を得る(融点185℃分解)。

目的生成物を得る（収量0.226g）。

工程B：6, 11-ジヒドロ-11-フエニルチオジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル650mgを15mlのメタノールに溶解する。20%水酸化ナトリウム水溶液10mlを添加して10分間煮沸させる。200mlの水で稀釈してエーテルで抽出を行う。水性抽出液を濃塩酸で酸性にしてエーテル中に抽出を行う。蒸発乾固してメタノールより結晶化させて目的生成物を得る。

実施例30

6, 11-ジヒドロ-11-(1-イミダゾリル)ジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸

工程A：6, 11-ジヒドロ-11-(1-イミダゾリル)ジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-クロロジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸

244~255℃で分解）。

実施例31

6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

235gの6, 11-ジヒドロ-11-クロロジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを20mlのホルムアミドに添加する。混合物を110℃において3時間加熱操作する。釜温に冷却し、水で稀釈して固形分を分別分離して目的生成物を得る（収量218g、90%）。

実施例32

6, 11-ジヒドロ-11-アミノジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

600mgの6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを20mlのジ

H00058-21679 (C5)

テルエステル4.0gをイミダゾール20gのジメチルホルムアミド1mlの78℃の溶液に添加する。窒素雰囲気下に1時間操作を行う。釜温まで冷却して15mlの水に注加する。125mlのエーテルで2回抽出を行う。エーテル抽出液を合わせて50mlの水で2回及び25mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。無水炭酸ナトリウム上で乾燥を行い、蒸発乾固して目的生成物を得る（収量312g）。

工程B：6, 11-ジヒドロ-11-(1-イミダゾリル)ジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル31gを60mlのメタノール及び60mlのテトラヒドロフランの混合物中に溶解する。60mlの5%水酸化カリウム水溶液を添加して混合物を窒素雰囲気下に70℃において5時間加熱する。反応液を氷上に注ぎ、濃塩酸でpH5に酸性化する。固形分を分別し、水洗して60℃において真空下で2時間乾燥させて目的生成物を得る（融点

57~58℃で分解）。混合物を40℃において18時間加熱操作する。蒸発乾固後、残液をテトラヒドロフラン中で粉砕する。固形分を分別し、水に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にする。エーテル中に抽出し、無水炭酸ナトリウム上で乾燥させ、過濾する。溶液中にガス状の塩化水素を15分間吹込み固形分を分離する。テトラヒドロフラン中で粉砕し、過濾を行って目的生成物を得る（融点224℃、分解）。

実施例33

6, 11-ジヒドロ-11-アミノジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸塩

340mgの6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジペンズ（b, e）オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル、10mlのジ

A G-50 W-X 8 樹脂 (スルホン酸型) を通過させる。10 多の水酸化アンモニウム溶液で溶解して酸を採集する。蒸発乾燥して残渣をテトラヒドロフランに溶解し、塩酸水溶液で酸性にする。蒸発乾燥してメタノール/エタノールから再結晶させて目的生成物を得る (融点 245℃、分解)。

実施例 34

6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸

1.77 g (5 ミリモル) の 6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸の 5 ml の 90 多ギ酸中の混合物に 1.5 g の無水酢酸-ギ酸を 10℃において攪拌しながら添加する [無水酢酸-ギ酸は L. M. マツタの方法 (日本化学会誌 38, 244, 1965 年) によって作られる]。1 時間後混合物を室温まで温め、3 時間攪拌を継続する。揮発分を真空蒸発させて

目的生成物を得る。

実施例 35

11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸

工程 A: 11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

26.8 ml (1 ミリモル) の 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸を 15 ml のテトラヒドロフランに溶解する。メチルヨウ化マグネシウムのエーテル溶液を少しずつ薄層クロマトグラフにより出発カルボン酸が微量になることが示されるまで添加する。赤色溶液を赤色が消えるまで稀塩酸水溶液で酸性にする。エーテルで抽出を行って有機層を分離してシリカゲル上で 5 多酢酸エチル/ベンゼンで溶解させてクロマトグラフを行い目的生成物を得る。

工程 B: 11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸

11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル 450 mg を 20 ml のエタノールに溶解し、20 ml の 5 多水酸化ナトリウム水溶液を添加する。室温において 1 時間攪拌する。アルコールを留去し、残留ナトリウム塩溶液を 40 ml の水で稀釈する。水浴中で冷却し 5 N 塩酸で酸性にする。固形分を分別分離して乾燥させる (収量 250 mg)。ベンゼンより再結晶させて目的生成物を得る (収量 200 mg、融点 258℃)。

実施例 36

11-メチレン-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸

工程 A: 11-メチレン-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

1 g の 11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを少量の p-トルエンスルホン酸結晶を含有するベンゼン 100 ml に 10 分間溶解させる。反応液を蒸発乾燥させて目的生成物を得る。

工程 B: 11-メチレン-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸

上記工程 A の残渣を 40 ml のエタノール中に温めながら溶解する。冷却して 40 ml の 20 多水酸化ナトリウム溶液を添加する。2 時間放置してアルコールを留去す。水で稀釈後 5 N 塩酸で酸性にする。固形分を分別分離して、乾燥し、目的生成物を得る (収量 850 mg)。エタノールより再結晶させて精製する (融点 255~257℃)。

実施例 37

11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ (b, e) オキセピン-2-カルボン酸

514gの11-メチレン-6,11-ジヒドロジベンズ〔b,e〕オキセピン-2-カルボン酸を150mlのエタノール中に溶解する。100mgの5多パラジウム-炭素触媒を添加する。20 psi (約1.4 atm)において水素添加を30分間行う。反応後、反応液を真空乾燥させる。残渣をインプロパノールより再結晶させて目的生成物を得る(収量365mg、融点224~226℃)。

実施例38

6,11-ジヒドロ-11-エチリデンジベンズ〔b,e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 2-シアノ-6,11-ジヒドロ-11-エチリデンジベンズ〔b,e〕オキセピン

23.6gのエチルトリフエニルホスホニウムブロマイドを200mlの乾燥テトラヒドロフラン中に懸濁させ、24mlの1-ブチルリチウムのヘキサン溶液を攪拌しながら室温

で窒素雰囲気下に滴下する。3時間攪拌を続け、次いでドライアイス浴内で-70℃に冷却する。10gの2-シアノ-6,11-ジヒドロ-11-オキシジベンズ〔b,e〕オキセピンの乾燥テトラヒドロフラン75ml溶液を30分間に亘って滴下する。攪拌を-70℃において30分間続け室温まで温め更に一晚窒素雰囲気下に攪拌を続ける。反応液を400mlのエーテルに注ぎ、濾過して反応液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、高真空乾燥させる。残渣をシリカゲル上で5多パラジウムエチルのヘキサンで前処理させてクロマトグラフを行い、最終生成物を得る(5.73g)。

工程B: 6,11-ジヒドロ-11-エチリデンジベンズ〔b,e〕オキセピン-2-カルボン酸

2.8gの工程Aのニトリル、50mlの酢酸及び5mlの水及び5mlの濃硫酸の混合物を140時間還流させる。反応液を冷却し、固

形分を分別分離して乾燥させる。トルエンより再結晶化させて目的生成物を得る。

工程Aで用いたエチルトリフエニルホスホニウムブロマイドの代りに別の低級アルキルトリフエニルホスホニウムブロマイド、例えばプロピル、インプロピルあるいはn-ブチルトリフエニルホスホニウムブロマイドあるいはベンジルあるいは置換ベンジルトリフエニルホスホニウムブロマイドなどを用いることにより対応する11-低級アルキリデンあるいは11-ベンジリデン誘導体が得られる。又、対応する9-シアノ-11-オキシジベンズ〔b,e〕オキセピンが出発物質として用いられる場合には対応する9-カルボン酸が得られる。これらの化合物を次いで上記の如く還元することにより対応する11-低級アルキルあるいは11-トリル誘導体形成することができる。

本発明は前記明細書中に、本明細書中に開示されるオキセピンの過剰を望ましく

ないプロスタグランジン及びプロスタグランジン生成中間体及び特に喘息の過剰を望ましくない収縮性の活動によつて特徴づけられるヒト及び温血動物の病態の治療及び抑制における用途について説明を行つたが、収縮性プロスタグランジン類の慢性阻害的効果(例えば喘息)への関与の外にプロスタグランジン類はその他のアレルギー性状態ならびに炎症、下痢、高血圧、アングナ、血小板凝集、大脳けいれん、早期産産及び月経不順などにも役割を演ずることは当業者の周知のことである。又、本発明のオキセピン類は強力な血小板凝集を阻止するTXA₂生成防止剤であり、アテローム性動脈硬化及び心筋梗塞のような病態においても重要である。本出願人は茲に開示され、特許請求されているオキセピンのこれらの病態への適用は本願によつて開示されている発明の自明の均等物であり、本願発明の範囲内に含まれるものと考へている。

本出願人が発明と考へている主題及び茲に

特許第58-21679 (38)

特許請求されている主題は、特に特許請求の
範囲において指摘され明確に記載されている。

出 願 人 : メルク エンド カムパニー
インコーポレーテッド

代 理 人 : 岡 部 正 
安 井 幸 
栗 林 
倉 持 